

15.11.2004

JP04/15186

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日      2003年10月 9日  
Date of Application:

REC'D 09 DEC 2004

出願番号      特願2003-350441  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2003-350441]

WIPO PCT

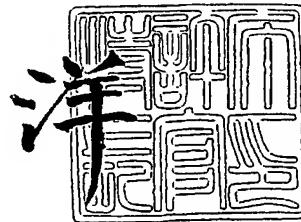
出願人      帝人ファーマ株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年10月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



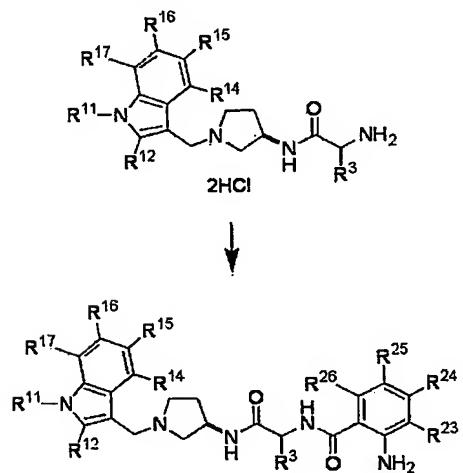
**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** P37250  
**【提出日】** 平成15年10月 9日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** C07D209/14  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター  
 一内  
**【氏名】** 佐藤 嘉紀  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究セ  
 ンター内  
**【氏名】** 今井 穣  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究セ  
 ンター内  
**【氏名】** 酒井 満  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究セ  
 ンター内  
**【氏名】** 真鍋 健次  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究セ  
 ンター内  
**【氏名】** 松本 由之  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究セ  
 ンター内  
**【氏名】** 竹内 進  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター  
 一内  
**【氏名】** 竹安 巧  
**【特許出願人】**  
 【住所又は居所】 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号  
**【氏名又は名称】** 帝人ファーマ株式会社  
**【代理人】**  
 【識別番号】 100099678  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 三原 秀子  
**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 206048  
**【納付金額】** 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
**【物件名】** 特許請求の範囲 1  
**【物件名】** 明細書 1  
**【物件名】** 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記式で示される縮合工程を含んでなる、アミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法。

## 【化 1】



式中、 $R^{1\ 1}$  は水素原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、または $C_2 - C_7$  アルカノイル基を表し、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、および $R^{1\ 7}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - C_6$  アルコキシリル基、ヒドロキシリル基、または $C_2 - C_7$  アルコキシカルボニル基を表し、 $R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ 、および $R^{2\ 6}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - C_6$  アルコキシリル基、またはヒドロキシリル基を表し、 $R^3$  は水素原子または $C_1 - C_6$  アルキル基を表す。

ここで、該縮合工程は、非プロトン性溶媒中で縮合剤を用いてアントラニル酸誘導体を作用させるものである。

## 【請求項 2】

縮合剤が 1, 3-ジシクロヘキシカルボジイミド、イソブチルクロロホルメート、ピバリン酸クロリド、イソ吉草酸クロリド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、またはクロロギ酸イソブチルである請求項 1 に記載の製造法。

## 【請求項 3】

縮合剤が 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩である請求項 1 に記載の製造法。

## 【請求項 4】

該縮合工程において、さらに p-ニトロフェノール、ヒドロキシコハク酸イミド、ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド、および 2-ヒドロキシイミノ-2-シアノ酢酸エチルエステルからなる群から選ばれた添加剤を用いる請求項 1 から 3 のいずれかに記載の製造法。

## 【請求項 5】

添加剤が 1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールである請求項 4 に記載の製造法。

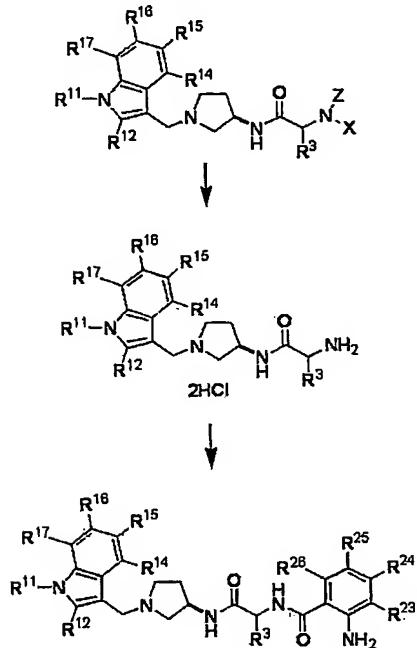
## 【請求項 6】

該縮合工程において、さらにトリエチルアミンを用いる請求項1から5のいずれかに記載の製造法。

**【請求項7】**

下記式前段で示される脱保護工程をさらに含んでなる、請求項1から6のいずれかに記載の製造法。

**【化2】**



式中、R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>、R<sup>1 4</sup>、R<sup>1 5</sup>、R<sup>1 6</sup>、R<sup>1 7</sup>、R<sup>2 3</sup>、R<sup>2 4</sup>、R<sup>2 5</sup>、R<sup>2 6</sup>、およびR<sup>3</sup>は前記定義と同じである。XおよびZはそれぞれ独立して水素原子またはアミノ基の保護基を表す（この場合、XとZが一緒になって環構造を形成していてよい）。ただし、XおよびZが同時に水素原子であることはない。

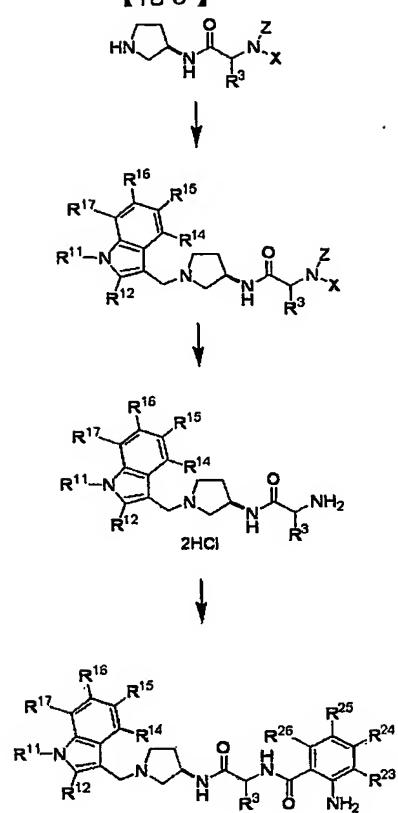
**【請求項8】**

該脱保護工程が、有機溶媒中で塩化水素を作用させるものである請求項7に記載の製造法。

**【請求項9】**

下記式第一段で示されるインドール誘導体の導入工程をさらに含んでなる、請求項7または8に記載の製造法。

## 【化3】



式中、 $\text{R}^{1\ 1}$ 、 $\text{R}^{1\ 2}$ 、 $\text{R}^{1\ 4}$ 、 $\text{R}^{1\ 5}$ 、 $\text{R}^{1\ 6}$ 、 $\text{R}^{1\ 7}$ 、 $\text{R}^{2\ 3}$ 、 $\text{R}^{2\ 4}$ 、 $\text{R}^{2\ 5}$ 、 $\text{R}^{2\ 6}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}$ 、および $\text{Z}$ は前記定義と同じである。

## 【請求項10】

該インドール誘導体の導入工程が、ホルムアルデヒド等価体の共存下に3位が無置換のインドール誘導体を反応させるものである請求項9に記載の製造法。

## 【請求項11】

ホルムアルデヒド等価体がホルマリンである請求項10に記載の製造法。

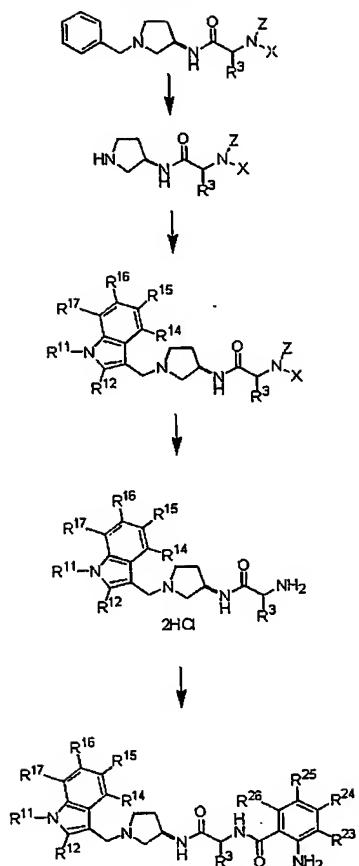
## 【請求項12】

該インドール誘導体の導入工程が、3位にジアルキルアミノメチル基を有するインドール誘導体を反応させるものである請求項9に記載の製造法。

## 【請求項13】

下記式第一段で示されるベンジル基の除去工程をさらに含んでなる、請求項9から12のいずれかに記載の製造法。

## 【化4】



式中、 $\text{R}^{1\ 1}$ 、 $\text{R}^{1\ 2}$ 、 $\text{R}^{1\ 4}$ 、 $\text{R}^{1\ 5}$ 、 $\text{R}^{1\ 6}$ 、 $\text{R}^{1\ 7}$ 、 $\text{R}^{2\ 3}$ 、 $\text{R}^{2\ 4}$ 、 $\text{R}^{2\ 5}$ 、  
 $\text{R}^{2\ 6}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}$ 、および $\text{Z}$ は前記定義と同じである。

## 【請求項14】

該ベンジル基の除去工程が、パラジウム触媒存在下で水素源を用いるものである請求項13に記載の製造法。

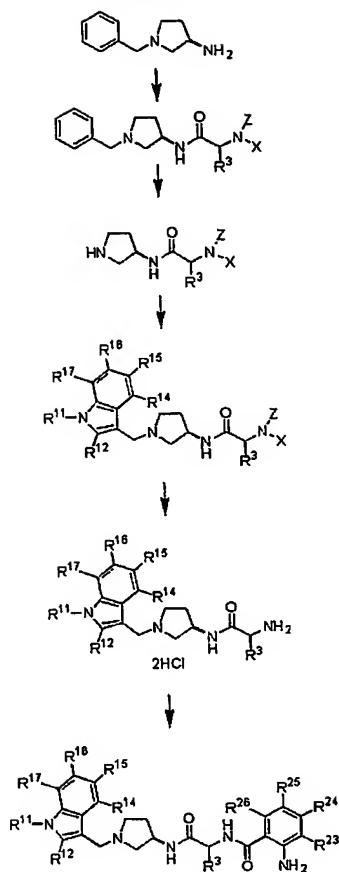
## 【請求項15】

水素源が水素ガスである請求項14に記載の製造法。

## 【請求項16】

下記式第一段で示されるアミノ酸誘導体との縮合工程をさらに含んでなる、請求項13から15のいずれかに記載の製造法。

## 【化5】



式中、R<sup>1</sup>~R<sup>7</sup>、R<sup>2</sup>~R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>~R<sup>10</sup>、X、およびZは前記定義と同じである。

## 【請求項17】

該アミノ酸誘導体との縮合工程において、1, 3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、イソブチルクロロホルメート、ピバリリン酸クロリド、イン吉草酸クロリド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、またはクロロギ酸イソブチルを縮合剤として用いる請求項16に記載の製造法。

## 【請求項18】

該アミノ酸誘導体との縮合工程において、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを縮合剤として用いる請求項16に記載の製造法。

## 【請求項19】

該アミノ酸誘導体との縮合工程において、さらにp-ニトロフェノール、ヒドロキシコハク酸イミド、ヒドロキシタルイミド、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾイン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド、および2-ヒドロキシイミノ-2-シアノ酢酸エチルエステルからなる群から選ばれた添加剤を用いる請求項16から18のいずれかに記載の製造法。

## 【請求項20】

添加剤として1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールを用いる請求項19に記載の製造法。

## 【請求項21】

該アミノ酸誘導体との縮合工程において、さらにトリエチルアミンを用いる請求項16から20のいずれかに記載の製造法。

【請求項22】

$R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、および $R^{1\ 7}$ がいずれも水素原子である請求項1から21のいずれかに記載の製造法。

【請求項23】

$R^{1\ 6}$ がメチル基である請求項1から22のいずれかに記載の製造法。

【請求項24】

$R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ 、および $R^{2\ 6}$ が水素原子である請求項1から23のいずれかに記載の製造法。

【請求項25】

$R^{2\ 5}$ がトリフルオロメトキシル基である請求項1から24のいずれかに記載の製造法。

。

【請求項26】

$R^3$ が水素原子である請求項1から25のいずれかに記載の製造法。

【請求項27】

XおよびZがそれぞれ独立して水素原子、メトキシカルボニル基、t-ブロトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、またはフルオロイル基である請求項7から26のいずれかに記載の製造法。ここでアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシル基、またはハロゲン原子で置換してもよい。

【請求項28】

XおよびZの一方が水素原子であり、他方がt-ブロトキシカルボニル基である請求項7から26のいずれかに記載の製造法。

【書類名】明細書

【発明の名称】アミノピロリジン誘導体の製造法

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノピロリジン誘導体の製造法に関する。さらに詳しくは、単球、リンパ球などの血液白血球成分の組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じている疾患に対する治療薬および／または予防薬として効果が期待できるケモカイン受容体拮抗剤の製造法に関する。

【背景技術】

【0002】

MIP-1 $\alpha$ やMCP-1などのケモカインは、白血球の遊走惹起作用および活性化作用などを有する蛋白性因子であり、その作用は白血球上のケモカイン受容体を介して発現することが知られている（非特許文献1参照）。したがって、ケモカインの標的細胞への作用を阻害し得るケモカイン受容体拮抗剤は、白血球の組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じていると考えられている動脈硬化症、慢性関節リウマチ、乾癬、喘息、潰瘍性大腸炎、腎炎（腎症）、多発性硬化症、肺線維症、心筋症、肝炎、脾臓炎、サルコイドーシス、クローン病、子宮内膜症、うつ血性心不全、ウィルス性髄膜炎、脳梗塞、ニューロパシー、川崎病、敗血症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎などの疾患のいずれかまたは複数に対する治療薬および／または予防薬として期待できる（非特許文献2参照）。これらの知見に基づきケモカイン受容体拮抗剤の開発を目的とした研究が進められ、優れたケモカイン受容体拮抗作用を有する環状アミン誘導体が見出された（特許文献1参照）。

【0003】

こうしたケモカイン受容体拮抗作用を有するアミノピロリジン誘導体を得るためにの製造法としては、特許文献1および特許文献2に構造が類似する化合物の製造例が示されている。しかしそれらで開示されている製造法は簡便ではなく、また開示されている反応例も反応溶媒としてジクロロメタンを使用するなど、必ずしも大量合成に向いているとはいえない。

【0004】

【特許文献1】国際公開99/25686号パンフレット

【特許文献2】特表2001-500891号公報

【非特許文献1】アレルギー・免疫、1999、第6巻、11号

【非特許文献2】Schwarz, M.K.ら、Exp. Opin. Ther. Patents、1999、9、1471

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、ケモカイン受容体拮抗剤である特許文献1に記載の化合物群の簡便かつ工業的な製造方法を提供することである。すなわち、温和な条件により、環境負荷のかかるハロゲン系溶媒を回避しつつ、高収率で目的のアミノピロリジン誘導体を製造できる方法を提供することである。

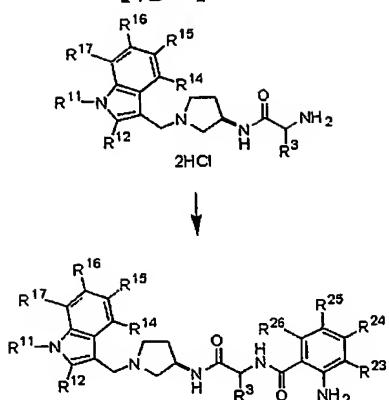
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、下記反応式で示されるアミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法である。

【0007】

## 【化1】



## 【0008】

式中、R<sup>1-1</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、またはC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルカノイル基（炭素数にはカルボニル炭素を含む）を表し、R<sup>1-2</sup>、R<sup>1-4</sup>、R<sup>1-5</sup>、R<sup>1-6</sup>、およびR<sup>1-7</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル基（炭素数にはカルボニル炭素を含む）を表し、R<sup>2-3</sup>、R<sup>2-4</sup>、R<sup>2-5</sup>、およびR<sup>2-6</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、またはヒドロキシカルボニル基を表し、R<sup>3</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を表す。

## 【発明の効果】

## 【0009】

本発明によれば、ケモカイン受容体拮抗剤として有用な特許文献1に記載の化合物群を簡便かつ安価に製造することができる。本発明の製造法は、工業的製造法として、設備面や操作面、環境問題からも満足しうるものである。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0010】

前記式中、R<sup>1-1</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、またはC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルカノイル基を表す。かかるR<sup>1-1</sup>としては、水素原子が好ましい。

## 【0011】

前記式中、R<sup>1-2</sup>、R<sup>1-4</sup>、R<sup>1-5</sup>、R<sup>1-6</sup>、およびR<sup>1-7</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル基、またはC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル基を表す。かかるR<sup>1-2</sup>、R<sup>1-4</sup>、R<sup>1-5</sup>、およびR<sup>1-7</sup>としては、いずれも水素原子が好ましく、R<sup>1-6</sup>としてはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、なかでもメチル基が好ましい。

## 【0012】

前記式中、R<sup>2-3</sup>、R<sup>2-4</sup>、R<sup>2-5</sup>、およびR<sup>2-6</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、またはヒドロキシカルボニル基を表す。かかるR<sup>2-3</sup>、R<sup>2-4</sup>、およびR<sup>2-6</sup>としてはいずれも水素原子が好ましく、R<sup>2-5</sup>としてはハロゲン原子で置換されているC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、なかでもトリフルオロメトキシカルボニル基が好ましい。

## 【0013】

前記式中、R<sup>3</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を表すが、R<sup>3</sup>としては水素原子が好ましい。

## 【0014】

この工程（反応工程5）は縮合反応であり、非プロトン性溶媒中で縮合剤を用いてアン

トラニル酸誘導体を作用させることにより反応が進行する。

**【0015】**

かかる非プロトン性溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エステル類、トルエン、アセトニトリル、ジメトキシエタン、クロロホルム、および塩化メチレンが挙げられる。なかでも、工業的な製法の観点からはテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、および酢酸エチルが好ましく挙げられ、特にテトラヒドロフランまたは酢酸エチルが好ましい。

**【0016】**

また、縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシカルボジイミド、イソブチルクロロホルメート、ピバリン酸クロリド、イソ吉草酸クロリド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、およびクロロギ酸イソブチルが挙げられるが、なかでも1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、および1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミドが好ましく、特に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩が好ましい。なお、本明細書におけるカルボジイミド試薬には、その塩酸塩も含まれる。

**【0017】**

この反応には反応の促進や収率の向上のための添加剤を共存させることが好ましい。かかる添加剤としては、p-ニトロフェノール、ヒドロキシコハク酸イミド、ヒドロキシタルイミド、1-ヒドロキシー-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシー-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキシー-1, 2, 3-ベンゾトリアジン、N-ヒドロキシー-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド、および2-ヒドロキシイミノ-2-シアノ酢酸エチルエステルが挙げられるが、なかでもヒドロキシコハク酸イミドや1-ヒドロキシー-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールが好ましい。こうした添加剤は、通常0. 1-1. 0当量加えられる。0. 1-0. 2当量の1-ヒドロキシー-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールを用いることがより好ましい。

**【0018】**

さらに、アミド化反応に用いるアミン類が塩酸塩である場合には、生成する塩化水素を除いて反応を促進するために塩基性添加物を共存させることが好ましい。これは上記添加剤とともに用いることができる。かかる塩基性添加剤としては、トリエチルアミンおよびN-メチルモルホリンが挙げられる。特にトリエチルアミンが好ましい。

**【0019】**

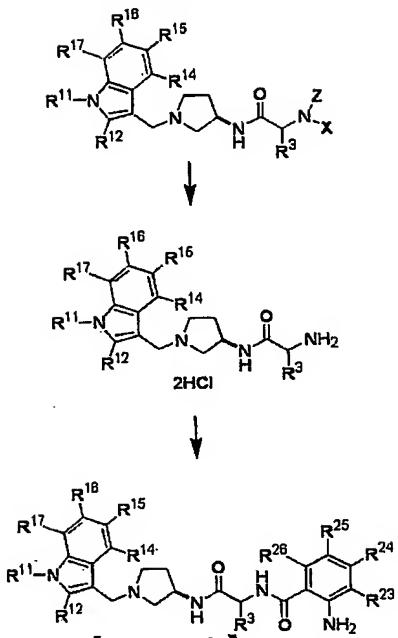
すなわち、テトラヒドロフランまたは酢酸エチルを溶媒として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1-ヒドロキシー-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、およびトリエチルアミンを共存させて反応させる場合が最も操作性が良く、特に好ましい。

**【0020】**

上記反応工程5で用いる出発物質は、次式前段(反応工程4)のようにして製造することが好ましい。すなわち、本発明の好ましい実施態様は、次式で表されるアミノピロリジン誘導体の製造法である。

**【0021】**

## 【化2】



## 【0022】

式中、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ 、 $R^{2\ 6}$ 、および $R^3$ は前記定義と同じである。XおよびZはそれぞれ独立して水素原子またはアミノ基の保護基を表す（この場合、XとZが一緒になって環構造を形成してもよい）。ただし、XおよびZが同時に水素原子であることはない。

## 【0023】

かかるXおよびZのアミノ基の保護基としては、メトキシカルボニル基、*t*-ブロトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、およびフタロイド基が好ましく挙げられる。ここでアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルコキシル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。なかでもXおよびZとしては、水素原子および*t*-ブロトキシカルボニル基が好ましい。

## 【0024】

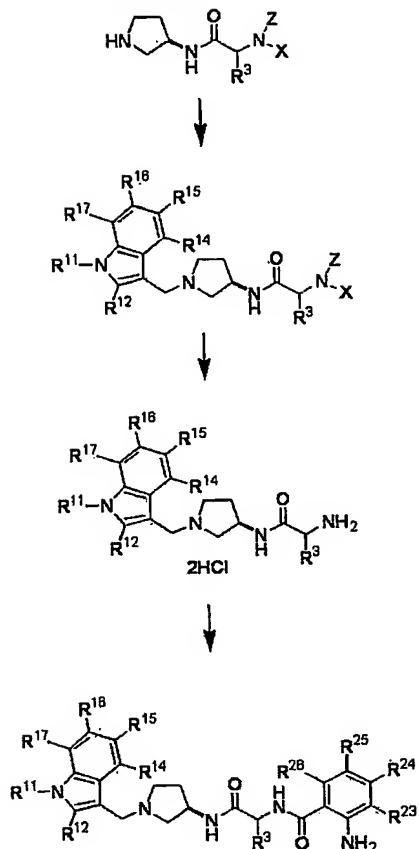
かかる反応工程4は、酸を用いた加水分解によりアミノ基を脱保護する反応である。アミノ基の保護基として、例えば*t*-ブロトキシカルボニル基を用いた場合には、有機溶媒中、塩酸、塩化水素／ジエチルエーテル溶液、塩化水素／1,4-ジオキサン溶液、塩化水素／メタノール溶液などの塩化水素溶液またはトリフルオロ酢酸などを添加することにより除去することができる。塩化水素／1,4-ジオキサン溶液または塩化水素／メタノール溶液を用いる場合が特に好ましい。

## 【0025】

上記反応工程4で用いる出発物質は、次式第一段（反応工程3）のようにして製造することが好ましい。すなわち、本発明のさらに好ましい実施態様は、次式で表されるアミノピロリジン誘導体の製造法である。

## 【0026】

## 【化3】



## 【0027】

式中、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ 、  
 $R^{2\ 6}$ 、 $R^3$ 、X、および乙は前記定義と同じである。

## 【0028】

かかる反応工程3はアミノピロリジン骨格にインドール誘導体を導入する反応であり、その例としては大きく2つの方法がある。一つはホルマリン、パラホルムアルデヒド、トリオキサンなどのホルムアルデヒド等価体を共存させ、3位が無置換であるインドール誘導体とアミンを反応させる方法である。すなわち、酢酸/1,4-ジオキサン(1:1)混合溶媒、エタノール、メタノール、酢酸/メタノール(混合比は任意)混合溶媒などの溶媒中、インドール誘導体の3位と、1級または2級アミンとを一つのメチレン基を介して結合させる反応が進行する。この場合、溶媒としてエタノールを用い、室温で反応させることが好ましく、ホルムアルデヒド等価体として37%ホルマリンを用いる場合が特に好ましい。

## 【0029】

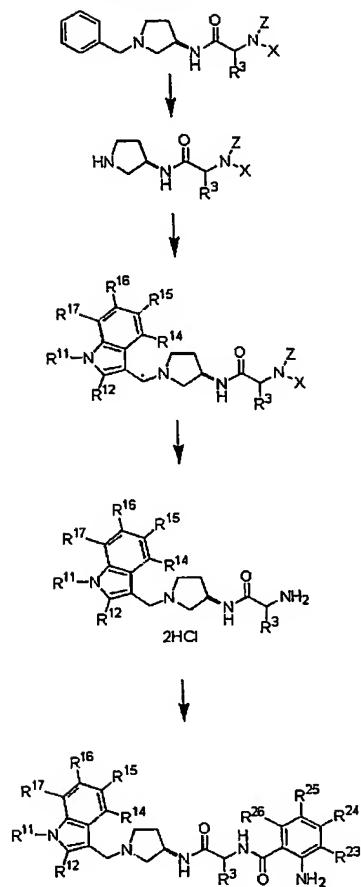
また別の方法として3位にジアルキルアミノメチル基を有するインドール誘導体を反応させてもよい。すなわち、有機溶媒中でインドール誘導体とアミンとを反応させることにより目的のインドール誘導体が得られる。反応溶媒としては、アルコールもしくは沸点が70~120℃の有機溶媒を用いるのが好ましく、特に2-プロパノールやトルエンが好ましい。なお、得られた粗生成物は、一塩酸塩とすることで結晶化精製が可能である。

## 【0030】

上記反応工程3で用いる出発物質は、次式第一段(反応工程2)のようにして製造することが好ましい。すなわち、本発明のさらに好ましい実施態様は、次式で表されるアミノピロリジン誘導体の製造法である。

## 【0031】

## 【化4】



## 【0032】

式中、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ 、  
 $R^{2\ 6}$ 、 $R^3$ 、X、およびZは前記定義と同じである。

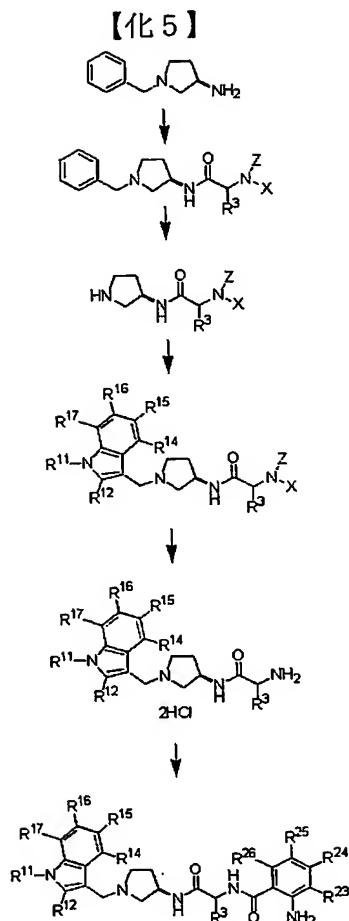
## 【0033】

かかる反応工程2は、還元的にベンジル基を除去する反応である。そのような反応例としては、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム(II)炭素などのパラジウム触媒存在下、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール系溶媒中、水素ガス、ぎ酸、もしくはぎ酸アンモニウムなどを水素源として、還元的にベンジル基を除去する方法である。生成物を遊離塩基として取得するために、水素源として水素ガスを用いるのが好ましい。

## 【0034】

上記反応工程2で用いる出発物質は、次式第一段(反応工程1)のようにして製造することが好ましい。すなわち、本発明のさらに好ましい実施態様は、次式で表されるアミノピロリジン誘導体の製造法である。

## 【0035】



## 【0036】

式中、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ 、 $R^{2\ 6}$ 、 $R^3$ 、X、およびZは前記定義と同じである。

## 【0037】

かかる反応工程1も縮合反応であり、非プロトン性溶媒中で縮合剤を用いてアミノ基が保護されたアミノ酸を作用させることにより反応が進行する。好適な反応条件も反応工程5について述べたものと同一である。

## 【0038】

最終生成物であるアミノピロリジン誘導体またはその製造中間体は塩基性窒素を有しており、塩とすることができる。そのような塩としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、リン酸、クエン酸の塩が挙げられるが、その中でも塩酸、硫酸、酢酸の塩が特に好ましい。

## 【0039】

また、最終生成物であるアミノピロリジン誘導体には不斉炭素があり、光学異性体が存在し得るが、本発明の製造法によれば、本質的に両異性体を差異なく製造することが可能である。

## 【実施例】

## 【0040】

以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらのものに限定されることはない。

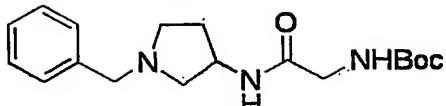
## 【0041】

## 【実施例1】

(R) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - N - (1-ベンジルピロリジン-3-イル) アセトアミドの製造

## 【0042】

## 【化6】



## 【0043】

(R) - 1-ベンジル-3-アミノピロリジン 100. 6 g をテトラヒドロフラン 200 mL に溶解し、N-Boc-グリシン 100. 0 g、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール 81. 2 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 114. 5 g、トリエチルアミン 84 mL を加えて 30°C で 3 時間攪拌した。不溶物をろ別後、溶媒を減圧留去し、水 800 mL、酢酸エチル 1000 mL を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 800 mL、ついで飽和食塩水 800 mL で洗浄した。各水層をまとめ、酢酸エチル 800 mL でさらに抽出し、全有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧濃縮して表題化合物 179. 9 g を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) : δ 1.45 (s, 9H) 1.57 - 1.64 (m, 1H), 2.24 - 2.32 (m, 2H), 2.52 - 2.60 (m, 2H), 2.82 - 2.89 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.73 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.43 - 4.47 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 5H)

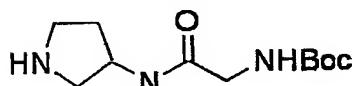
## 【0044】

## [実施例2]

(R) - 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-N-ピロリジン-3-イルアセトアミドの製造

## 【0045】

## 【化7】



## 【0046】

アルゴン雰囲気下、(R) - 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アセトアミド 169. 0 g をエタノール 800 mL に溶解した。エタノールで湿らせた 10% パラジウム炭素 24. 0 g (乾燥重量) を加え、反応系内に水素ガスを通じながら 60°C で終夜攪拌した。得られた反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物を得た。ここで得られた粗生成物を酢酸エチル 150 mL から結晶化することにより、表題化合物 94. 7 g を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.35 (s, 9H), 1.42 - 1.51 (m, 1H), 1.81 - 1.90 (m, 1H), 2.46 - 2.50 (m, 1H), 2.67 - 2.75 (m, 1H), 2.78 - 2.98 (m, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 4.06 (d, J = 5.4 Hz), 6.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H)

## 【0047】

## [実施例3]

エタノールで湿らせた 10% パラジウム炭素 24. 0 g (乾燥重量) に代えて 20% 水酸化パラジウム (II) 炭素 (50% w/w 含水型) 620 mg を用い、60°C に代えて 20°C で終夜攪拌した点を除き、実施例2と同様にして表題化合物 2. 3 g を得た。

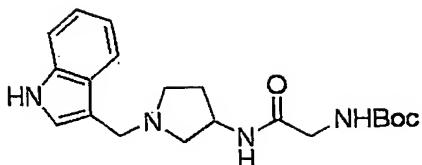
## 【0048】

## [実施例4]

(R) - 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-N-[1-(インドール-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]アセトアミドの製造

## 【0049】

## 【化8】



## 【0050】

(R) - 2 - (t - ブトキカルボニルアミノ) - N - ピロリジン - 3 - イルアセトアミド 1. 96 g にインドール 1. 06 g を酢酸 / 1, 4 - ジオキサン (1 : 1 混合溶媒) 20 mL に溶かした溶液を加え、さらに 37 % ホルマリン 727 μL を加えて室温で一晩攪拌した。溶液を減圧濃縮し、酢酸エチル 50 mL を加え、1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液で pH = 10 に合わせて抽出操作を行い、水層をさらに酢酸エチル 50 mL で抽出した。得られた有機層を飽和食塩 50 mL で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過したろ液を減圧濃縮して表題化合物 2. 75 g を褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.35 (s, 9H), 1.49 - 1.51 (m, 1H), 1.98 - 2.12 (m, 1H), 2.27 - 2.44 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.06 - 4.18 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.93 - 7.07 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H)

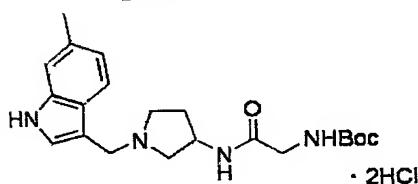
## 【0051】

## [実施例 5]

(R) - 2 - (t - ブトキカルボニルアミノ) - N - [1 - (6 - メチルインドール - 3 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル] アセトアミド塩酸塩の製造

## 【0052】

## 【化9】



## 【0053】

(R) - 2 - (t - ブトキカルボニルアミノ) - N - ピロリジン - 3 - イルアセトアミド 3.6. 50 g に 6 - メチルグラミン (グラミンとは 3 - ジメチルアミノメチルインドール) 29.65 g および 2 - プロパノール 500 mL を加え、還流温度で加熱攪拌し、溶媒を留去した。ほぼ溶媒が留去し終わったところで 2 - プロパノール 500 mL を追加し、さらに留去した。この操作を 3 回繰り返した後、溶媒を減圧下で留去した。2 - プロパノール 313 mL を加え、さらに 2 - プロパノール 187 mL に濃塩酸 13 mL を加えて調製した溶液を滴下攪拌し、そのまま一晩静置した。析出した結晶をろ取し、乾燥して表題化合物の粗生成物を得た。ここで得られた粗生成物をメタノール 160 mL に加熱溶解し、さらに 2 - プロパノール 160 mL を加えて再結晶することにより、表題化合物 4 1. 0.1 g を得た。

<sup>1</sup> H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.37 (s, 9H), 1.75 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.85 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.60 (m, 4H), 4.20 - 4.60 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.90 - 7.00 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.34 (m, 1H), 10.45 - 10.70 (m, 1H), 11.32 (s, 1H)

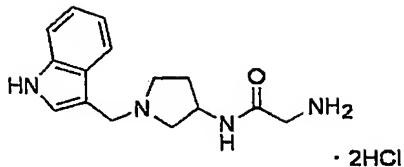
## 【0054】

## [実施例 6]

(R) - 2 - アミノ - N - [1 - (インドール - 3 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル] アセトアミド二塩酸塩の製造

## 【0055】

## 【化10】



## 【0056】

(R) - 2 - { [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルボニルアミノ} - N - [1 - (インドール - 3 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル] アセトアミド 2. 59 g をメタノール 15 mL に溶解し、4 mol/L 塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 15 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残査に 1, 4 - ジオキサン 30 mL を加えて洗い、濾過して表題化合物 2. 40 g を茶色固体として得た。

表題化合物の純度は HPLC/MS を用いて同定した (98%)。また分子量は次のとおりであった。ESI/MS m/e 273.3 ( $M^+ + H$ , C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O)

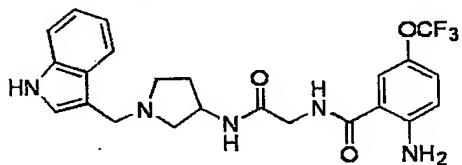
## 【0057】

## [実施例7]

(R) - 2 - { [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルボニルアミノ} - N - [1 - (インドール - 3 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル] アセトアミドの製造

## 【0058】

## 【化11】



## 【0059】

テトラヒドロフラン 50 mL に (R) - 2 - アミノ - N - [1 - (インドール - 3 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル] アセトアミド二塩酸塩 2. 27 g、5 - トリフルオロメトキシアントラニル酸 1. 40 g、1 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール 0. 94 g、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 1. 33 g を加え、トリエチルアミン 2. 73 mL を加えて室温で一晩攪拌した。冷水 50 mL を加えて析出した不溶物をろ別し、表題化合物 1. 94 g を得た。

<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> - d) : δ 1.57 - 1.68 (m, 1H), 2.22 - 2.37 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.96 - 3.01 (m, 1H), 3.77 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.46 - 4.48 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.08 - 7.29 (m, 5H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H)

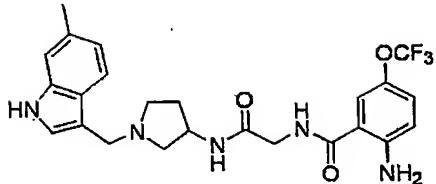
## 【0060】

## [実施例8]

(R) - 2 - { [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルボニルアミノ} - N - [1 - (6 - メチルインドール - 3 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル] アセトアミドの製造

## 【0061】

## 【化12】



## 【0062】

(R) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - N - [1 - (6-メチルインドール-3-イルメチル) ピロリジン-3-イル] アセトアミド 30. 22 g をメタノール 150 mL で溶解し、4 mol/L 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 26. 8 mL を加え、5 0 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、テトラヒドロフラン 300 mL を加えて溶解させ、トリエチルアミン 27. 4 mL、5-トリフルオロメトキシアントラニル酸 1 5. 80 g、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール 10. 94 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 13. 70 g を加えて 5 0 °C で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、水 100 mL、酢酸エチル 200 mL を加えて分液し、さらに、水層より酢酸エチル 200 mL で抽出した。有機層を合わせ、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 200 mL、ついで飽和食塩水 200 mL で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤をろ別した。ろ液を減圧濃縮することによって得られた粗生成物を精製して表題化合物 17. 06 g を得た。

<sup>1</sup> H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.45 - 1.65 (m, 1H), 1.95 - 2.20 (m, 1H), 2.28 - 2.41 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.61 - 2.69 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.05 - 4.25 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H)

## 【産業上の利用可能性】

## 【0063】

本発明の製造方法によって得られるアミノピロリジン誘導体は、医薬品として用いられる。

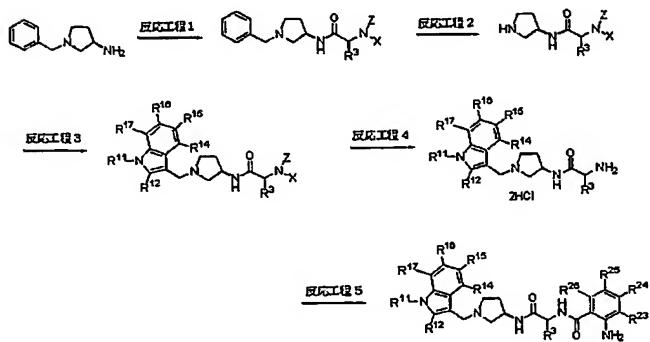
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】ケモカイン受容体拮抗剤の簡便かつ工業的な製造方法を提供する。

【解決手段】下記式で示されるアミノピロリジン誘導体またはその塩の製造法。

## 【化1】



R<sup>1</sup><sub>1</sub> は水素原子、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> アルキル基、C<sub>2</sub>—C<sub>7</sub> アルカノイル基；R<sup>1</sup><sub>2</sub>、R<sup>1</sup><sub>4</sub>、R<sup>1</sup><sub>5</sub>、R<sup>1</sup><sub>6</sub>、R<sup>1</sup><sub>7</sub> はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> アルコキシル基、ヒドロキシル基、C<sub>2</sub>—C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル基；R<sup>2</sup><sub>3</sub>、R<sup>2</sup><sub>4</sub>、R<sup>2</sup><sub>5</sub>、R<sup>2</sup><sub>6</sub> はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> アルコキシル基、ヒドロキシル基；R<sup>3</sup> は水素原子またはC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> アルキル基；X、Z はそれぞれ独立して水素原子またはXとZが一緒になって環構造を形成していてもよいアミノ基の保護基を表す。

【選択図】なし

**【書類名】** 手続補正書  
**【整理番号】** 350441F  
**【提出日】** 平成15年10月10日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【事件の表示】**  
**【出願番号】** 特願2003-350441  
**【補正をする者】**  
**【住所又は居所】** 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号  
**【氏名又は名称】** 帝人ファーマ株式会社  
**【代理人】**  
**【識別番号】** 100099678  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 三原 秀子  
**【手続補正1】**  
**【補正対象書類名】** 特許願  
**【補正対象項目名】** 発明者  
**【補正方法】** 変更  
**【補正の内容】**  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内  
**【氏名】** 佐藤 嘉紀  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内  
**【氏名】** 今井 穣  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内  
**【氏名】** 酒井 満  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内  
**【氏名】** 真鍋 健次  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内  
**【氏名】** 松本 由之  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内  
**【氏名】** 竹内 進  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内  
**【氏名】** 竹安 巧  
**【その他】** 発明者、酒井 満の氏名を誤記したため、訂正する。

特願 2003-350441

出願人履歴情報

識別番号 [503369495]

1. 変更年月日 2003年10月 8日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号  
氏名 帝人ファーマ株式会社